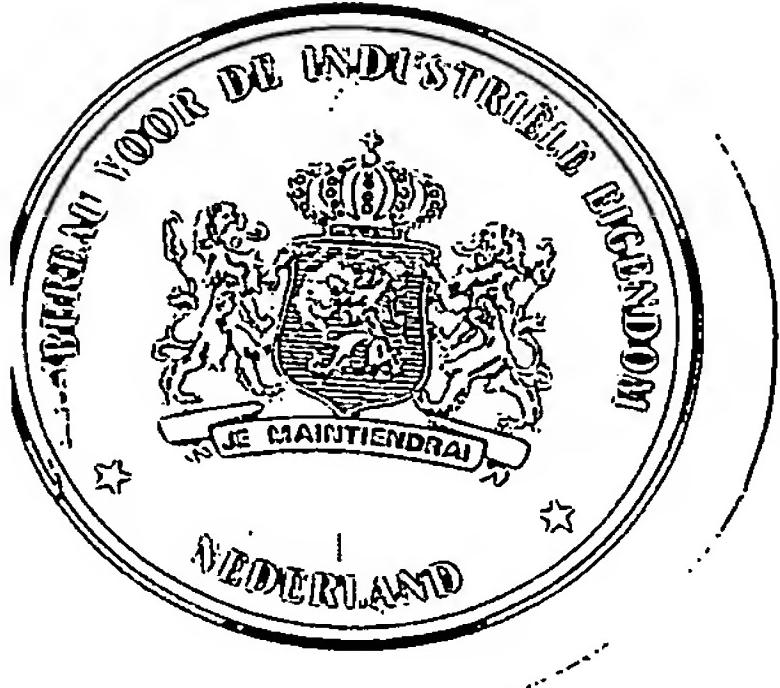


KONINKRIJK DER



NEDERLANDEN



Bureau voor de Industriële Eigendom

REC'D 14 SEP 2004
WIPO PCT

Hierbij wordt verklaard, dat in Nederland op 30 juli 2003 onder nummer 1024022,
ten name van:

TECHNOLOGIESTICHTING STW

te Utrecht

een aanvraag om octrooi werd ingediend voor:

"Draagbare preservatie-inrichting voor een donororgaan",

en dat de hieraan gehechte stukken overeenstemmen met de oorspronkelijk ingediende stukken.

Rijswijk, 6 september 2004

De Directeur van het Bureau voor de Industriële Eigendom,
voor deze,

Mw. D.L.M. Brouwer

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

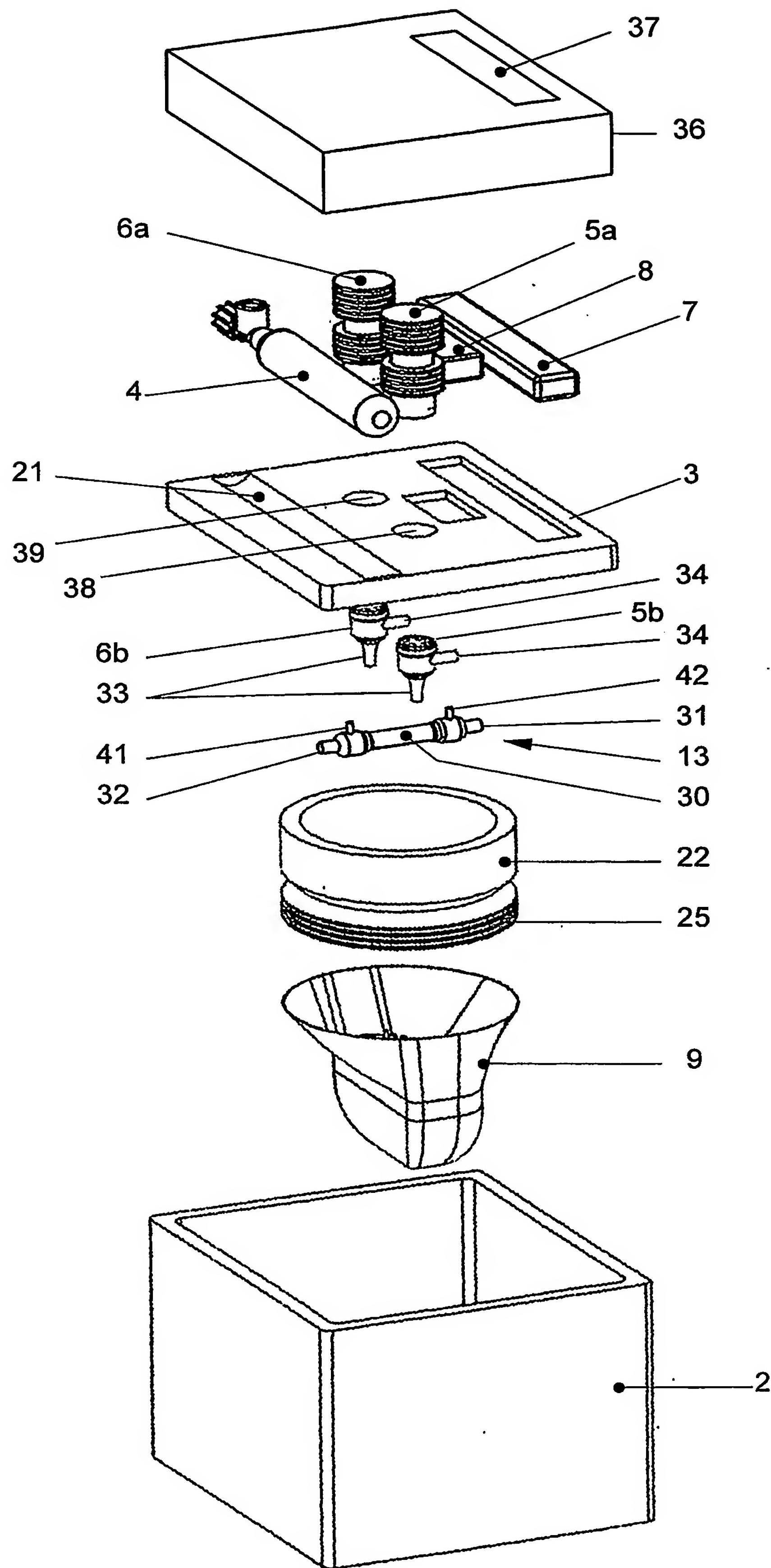
1024022

B. v.d. I.E.

30 JULI 2003

UITTREKSEL

Draagbare preservatie-inrichting van het cold storage type voor een donororgaan, omvattend een koelbox voorzien van een orgaankamer voor het opnemen van een donororgaan in preservativeloeistof en een deksel, waarbij het deksel aan de in bedrijf naar de orgaankamer gekeerde zijde is voorzien van een losneembaar aan het deksel bevestigde connector, welke connector is voorzien van doorvoeropeningen voor één of meer met het donororgaan verbonden aansluitstukken en één of meer met tenminste één perfusiepomp verbonden leidingen, waarbij de tenminste ene perfusiepomp een althans deels in het deksel gemonteerde miniatuurpomp is en waarbij de inrichting voorts tenminste één oxygenator, een zuurstofhouder, één of meer elektronische modules alsmede een voedingsmodule omvat.



1024022

B. v.d. I.E.

30 JULI 2003

VO/P63375NL00

Titel: Draagbare preservatie-inrichting voor een donororgaan.

De uitvinding heeft betrekking op een draagbare preservatie-inrichting voor een donororgaan, omvattend een koelbox voorzien van een orgaankamer voor het opnemen van een donororgaan in preservatieve vloeistof en een deksel.

5 De uitvinding is in het bijzonder doch niet uitsluitend geschikt voor preservatie van een donorlever of een donornier. In het volgende zal worden uitgegaan van toepassing voor een donorlever. Voor andere organen is een aanpassing aan de specifieke bouw van die organen nodig.

10 De transplantatieprocedure van een lever omvat drie fasen, te weten 1) de donoroperatie, 2) de orgaanconservering of preservatie en het transport en 3) de implantatie bij de ontvanger. De donoroperatie bestaat uit het canuleren van de arteria hepatica (HA) en de poortader (PV), via welke de lever vervolgens wordt gespoeld met behulp van een koude (4°C) vloeistof, zoals bijvoorbeeld de University-of-Wisconsin-preservatie (UW-vloeistof). Na het spoelen blijft de koude UW-vloeistof in de lever en wordt de lever ingepakt in een met extra UW-vloeistof gevulde plastic zak en dichtgeknoopt. Hieromheen wordt een tweede zak aangebracht, die is gevuld met koud fysiologisch zout en vervolgens nog een derde zak voor extra stevigheid en steriliteit. Dit geheel 15 wordt in een draagbare koelbox geplaatst die gevuld wordt met smeltend ijs en afgesloten wordt. Deze manier van preservatie wordt de 'static cold storage' (CS) genoemd en is de huidige standaard methode voor leverpreservatie. Na maximaal ca. 12 uur moet de lever geïmplanteerd 20 worden in de ontvangende patiënt. Dit gebeurt door het verbinden van de bloedvaten van de donorlever met de vaten van de ontvanger en het vervolgens schoonspoelen van de donorlever met een speciale vloeistof of het 25 bloed van de patiënt. Hierna treedt volledige reperfusie van de lever op.

Bezwaren van deze procedure zijn dat het tijdsbestek van 12 uur niet al te lang is, en dat tussentijdse analyse van de levensvatbaarheid en de staat waarin de lever verkeert niet mogelijk is.

De uitvinding beoogt een verbeterde preservatie-inrichting ter beschikking te stellen, die gebaseerd is op de bekende cold storage methode, doch de daaraan klevende bezwaren reduceert. Hier toe wordt volgens de uitvinding een draagbare preservatie-inrichting van de boven beschreven soort daardoor gekenmerkt, dat het deksel aan de in bedrijf naar de orgaankamer gekeerde zijde is voorzien van een losneembaar aan het deksel bevestigde connector, welke connector is voorzien van doorvoeropeningen voor één of meer met het donororgaan verbonden aansluitstukken en één of meer met tenminste één perfusiepomp verbonden leidingen, waarbij de tenminste ene perfusiepomp een althans deels in het deksel gemonteerde miniaturpomp is en waarbij de inrichting voorts tenminste één oxygenator, een zuurstofhouder, één of meer elektronische modules alsmede een voedingsmodule omvat.

Een voordeel van de inrichting volgens de uitvinding is, dat de door de chirurg, die de donoroperatie uitvoert, te verrichten handelingen goed aansluiten op de reeds ingeburgerde CS-routine, zodat de kans op fouten gering is. Ook kan de inrichting volgens de uitvinding als echt draagbare inrichting worden uitgevoerd, hetgeen de praktische toepassing van de inrichting vereenvoudigt. Voorts is het mogelijk tussentijds monsters te nemen om de kwaliteit van het zich in de inrichting volgens de uitvinding bevindende donororgaan vast te stellen.

Opgemerkt wordt, dat uit onderzoek met betrekking tot niertransplantaties is gebleken, dat als een nier tijdens de koude preservatiefase continu geperfundeerd wordt door middel van een pompsysteem, de preservatietijd aanmerkelijk verlengd kan worden. Continue perfusie maakt het ook mogelijk tussentijdse monsters van de vloeistof te nemen en perfusiekarakteristieken bij te houden. Tevens is

gebleken dat de kwaliteit van continu geperfundeerde nieren aanzienlijk beter is dan die van statisch bewaarde nieren, waardoor het mogelijk lijkt te worden ook nieren van mindere kwaliteit te gebruiken voor transplantatie, zoals bijvoorbeeld nieren van donoren die een hartstilstand hebben gehad.

- 5 Hierdoor wordt de 'donorpool' aanzienlijk uitgebreid.

Een preservatie-inrichting voorzien van een pompsysteem voor continue perfusie van nieren of levers is beschreven in WO 0133959. Het in deze bekende inrichting toegepaste pompsysteem omvat een met perslucht aangedreven membraanpompinrichting, die een eerste vloeistofreservoir 10 omvat met toevoer- en afvoerleidingen en die zelf weer in een tweede vloeistofreservoir is geplaatst. Het tweede vloeistofreservoir bevindt zich onder de opneemruimte voor een te preserveren orgaan. De membraan- 15 pompinrichting is zodanig ingericht, dat voor de aandrijving gebruikte perslucht ook wordt benut om de vloeistof in het tweede vloeistofreservoir te beluchten. Deze bekende preservatie-inrichting is weliswaar relatief 20 eenvoudig van opbouw, doch is tamelijk omvangrijk en daardoor lastig te transporteren.

Voorts is uit US-A-6046046 en US-A-6100082 een perfusie-inrichting bekend voor het in functionerende toestand preserveren van een 25 donororgaan tijdens een preservatieperiode. Het donororgaan wordt daartoe in een met een preservatievevloeistof gevulde houder geplaatst, terwijl tevens via één of meer hoofd(slag)aders preservatievevloeistof door het orgaan wordt gevoerd. Ook deze bekende inrichting is tamelijk omvangrijk en is in een verrijdbare wagen gemonteerd. De bekende inrichting is niet draagbaar. 30 Ook wordt in de bekende inrichting het donorgaan niet gekoeld. Voorts is de bekende inrichting in eerste aanleg ontworpen voor het preserveren van een donorhart, doch in US-A-6046046 zijn toepassingen voor andere organen, zoals nieren en levers genoemd. Ook vraagt het gebruik van deze bekende inrichting relatief veel aanpassing van het chirurgisch team hetgeen een toepassing op grotere schaal in de weg staat.

In het volgende zal de uitvinding nader worden beschreven met verwijzing naar de bijgevoegde tekening van een uitvoeringsvoorbeeld.

Fig. 1 toont schematisch in perspectivisch aanzicht een voorbeeld van een draagbare preservatie-inrichting volgens de uitvinding in gesloten 5 toestand;

fig. 2 toont een blokschema van een voorbeeld van een draagbare preservatie-inrichting volgens de uitvinding;

fig. 3 toont een soortgelijk schema als fig. 2, waarin de eenmalig respectievelijk meermalig bruikbare delen zijn aangegeven;

10 fig. 4 toont schematisch in perspectivisch aanzicht het deksel van de inrichting van fig. 1 met de daaraan bevestigde delen van de preservatie-inrichting;

fig. 5 toont een soortgelijk aanzicht als fig. 5 doch zonder het deksel;

15 fig. 6 toont schematisch in perspectivisch aanzicht een connector van een preservatie-inrichting volgens de uitvinding; en

fig. 7 toont schematisch in perspectivisch aanzicht de preservatie-inrichting van fig. 1 met uiteengenomen delen.

Fig. 1 toont schematisch in perspectivisch aanzicht een voorbeeld 20 van een preservatie-inrichting 1 volgens de uitvinding. De getoonde inrichting omvat een koelbox 2 met een in fig. 1 in de afsluitende stand getekend deksel 3. Op en in het deksel 3 is een aantal componenten van de inrichting gemonteerd, zoals een zuurstofhouder in de vorm van een zuurstofcilinder 4, twee kleine perfusiepompjes 5,6 en modules 7,8 met besturingselektronica, een voeding, etc.. De voeding omvat bij voorkeur ten minste een batterij, doch kan ook middelen omvatten zoals bijvoorbeeld een transformator, een gelijkrichter, DC-DC omzetter etc., die zijn ingericht om elektrische energie in de geschikte vorm, al dan niet vanuit het elektriciteitsnet, aan de besturingselektronica en de pompjes etc. te kunnen 25 aanbieden.

Fig. 2 toont een blokschema van een voorbeeld van een draagbare preservatie-inrichting volgens de uitvinding. In een in de koelbox 2 gevormde orgaankamer 10 bevindt zich in gebruik een te transplanteren orgaan L. In deze beschrijving is uitgegaan van een te transplanteren lever,

5 doch de draagbare preservatie-inrichting volgens de uitvinding is ook geschikt voor andere organen zoals bijvoorbeeld een nier. De lever wordt tijdens de donoroperatie in een met preservatievloeistof gevulde kunststof zak 9 geplaatst. Deze zak is in een tweede, met fysiologisch zout gevulde zak geplaatst ter voorkoming van vriesschade. Veiligheidshalve wordt

10 gebruikelijk om de tweede zak nog een derde zak aangebracht. De aldus verpakte lever wordt in de orgaankamer 10 geplaatst. De poortader (vena portae) en de arteria hepatica van de lever worden bij de donoroperatie van canules voorzien die in dit voorbeeld elk via een oxygenator 13,14 worden verbonden met de pompjes 5,6 van fig. 1. De uitgangsader van de lever eindigt in de zak 9 van waaruit de pompen 5,6 via een of meer leidingen 18 de perfusievloeistof aanzuigen zodat deze gerecirkuleerd kan worden. In fig.

15 2 is de direct of via een aansluitbuisje 11 met de canule van de arteria hepatica verbonden pomp 5 aangegeven met AH en is de direct of via een aansluitbuisje 12 met de canule van de vena portae verbonden pomp 6

20 aangegeven met VP. De pomp 6 is via een oxygenator 13 (VP oxy) verbonden met de vena portae. De pomp 5 kan naar wens direct of ook via een tweede, bij 14 aangegeven, oxygenator (AH oxy) met de arteria hepatica zijn verbonden. De pompen zijn bij voorkeur zodanig uitgevoerd, dat naar keuze een continue werkmodus of een pulsatile werkmodus mogelijk is, zodat in

25 fysiologisch opzicht optimale perfusieomstandigheden bereikt kunnen worden. De aansluitingen die voor een ander orgaan nodig zouden zijn hangen af van het specifieke orgaan. Voor een nier is bijvoorbeeld slechts één aansluiting met slechts één pomp op het orgaan nodig.

Fig. 2 toont nog een regelinrichting 15, die in respons op de na de

30 VP oxygenator 13, en de na de pomp 5, of indien aanwezig de tweede

oxygenator 14, middels druksensoren 16,17 gedetecteerde druk P, de pompen 5 en 6 bestuurt. De regelinrichting 15 is nog verbonden met een microprocessor of een minicomputer, bijvoorbeeld een zogenaamde palmtopcomputer 19, die is voorzien van een weergeefscherm en die is 5 ingericht om relevante informatie weer te geven, zoals druk in de canules, stromingssnelheid en/of debiet, temperatuur, tijd, alarmconditie etc..

Het weergeefscherf, eventuele bedieningsknoppen of -schakelaars, verklkkerlampjes en dergelijke kunnen desgewenst zijn aangebracht in een op het deksel geplaatste kap, die in fig. 7 schematisch is getoond bij 36. Een 10 dergelijke kap kan natuurlijk ook een venster 37 hebben en/of klepjes, waarachter zich een weergeefscherf, knoppen en dergelijke bevinden.

Fig. 3 toont een soortgelijk schema als fig. 2, waarin de éénmalig bruikbare delen zijn aangegeven met D en de na gebruik opnieuw bruikbare delen met H.

15 De opnieuw bruikbare delen omvatten de aandrijfmotoren 5a (AHa) en 6a (VPa) van de pompen 5 respectievelijk 6 voor de arteria hepatica respectievelijk de vena portae. Voorts omvatten de herbruikbare delen de elektronica E, de minicomputer 19 of dergelijke en de zuurstofcilinder 4, die via leidingen 20,21,22 is verbonden met de 20 oxygenator VP oxy en, indien aanwezig met de oxygenator AH oxy.

De eenmalig bruikbare delen D omvatten de delen van de pompen 5 en 6 die met de perfusievloeistof in aanraking komen. Dit zijn de delen 5b (AHb) en 6b (VPb) van de pompen. Ook de oxygenator 13 voor de vena portae, en indien aanwezig de oxygenator 14 voor de arteria hepatica 25 worden slechts éénmalig gebruikt. Hetzelfde geldt voor de leidingen 18 tussen de orgaanzak 9 en de pompdelen 5,6.

Fig. 4 toont schematisch het deksel 3 van de koelbox 2 met de aan het deksel bevestigde delen en fig. 5 toont deze delen zonder het deksel 3. Zoals in fig. 4 is te zien is een zuurstofcilinder 4 op het deksel 3 gemonteerd. 30 In dit voorbeeld ligt de zuurstof cilinder in een uitsparing 21 in het deksel.

De met de zuurstoffles verbonden leiding(en) die naar de oxygenator(s) voeren zijn niet getoond. Op het deksel zijn voorts de herbruikbare delen 5a en 6a van de pompen 5 en 6 gemonteerd. Onder het deksel is een connector 22 gemonteerd. De connector is via een kliksluiting, een bajonetsluiting, een magnetische verbinding of dergelijke losneembaar met het deksel verbonden. De connector heeft in het getoonde voorbeeld de vorm van een aan één uiteinde gesloten korte cilinder 23, zoals het beste in fig. 6 is te zien. De gesloten zijde of bodem van de connector is naar de orgaankamer gekeerd. De bodem 24 is voorzien van doorvoeropeningen en/of aansluitstukken 11,12 voor de canules en voor de van de oxygenator(s) afkomstige leidingen en voor de aanzuigleiding(en) 18 van de pompen 5 en 6. In de connector zijn de voor eenmalig gebruik bestemde, zogenaamde disposable, pompkoppen 5b,6b, en de oxygenator(s) 13, 14 gemonteerd. In het voorbeeld van fig. 6 is slechts een oxygenator 13 voor de vena portae toegepast. Onder aan de connector is in bedrijf een orgaanzak 9 of een stelsel van zakken, zoals hierboven beschreven, bevestigd. De orgaanzak 9 is op één der daartoe bekende wijzen op de connector 22 vastgezet, bijvoorbeeld met een zogenaamde tabakssluiting. Daaromheen kan dan nog een extra sluiting, bijvoorbeeld een zogenaamde tie-wrap worden toegepast. In het getoonde voorbeeld is de connector ter verkrijging van een goede afsluiting voorzien van een aantal rondgaande omtreksgroeven 24 respectievelijk ribben. Een geschikte orgaanzak is de Vi-Drape orgaanzak van Medical Concepts Development te St. Paul MN (USA). In een proefopstelling zijn voorts voor de vena portae en de arteria hepatica canules gebruikt van Sherwood Medical te Tullamore (Ierland) en pompen met een motor van het type Deltastream DP2 en een pompkop voor eenmalig gebruik van MEDOS Medizintechnik AG, te Stolberg (Duitsland).

De pompmotor kan via een opening in het deksel 3 op de pompkop geklikt worden, bijvoorbeeld door toepassing van een magneetkoppeling of

dergelijke. Als alternatief kunnen ook andere in de handel verkrijgbare miniatuurpompjes, zoals bijvoorbeeld de impella-pomp van Impella Cardiotechnik AG, te Aken (Duitsland), worden toegepast.

Alle onderdelen van de preservatie-inrichting die met de 5 perfusievloeistof in aanraking komen zijn in de connector gemonteerd met uitzondering van de orgaanzak. De connector met de daaraan bevestigde onderdelen kan derhalve als eenmalig bruikbaar vervangingsdeel worden behandeld.

De in fig. 6 deels en in fig. 7 geheel zichtbare oxygenator 13 omvat 10 een met vezels gevuld buisvormig lichaam 30 met aan het ene uiteinde een met de pomp 6 verbonden ingangsaansluiting 31 en aan het ander einde een uitgangsaansluiting 32, die in bedrijf met de canule 12 is verbonden. Via de verticale (in de tekening) aansluitpijpen 41,42 wordt in tegenstroom zuurstof door het buisvormige lichaam gevoerd vanuit de zuurstofcilinder 4. 15 Eventueel kan de zuurstoftoevoer intermitterend plaatsvinden.

De pompkoppen 5b en 6b hebben in dit voorbeeld een axiaal aanzuigmondstuk 33, dat met de orgaankamer in verbinding staat, en een radiaal persmondstuk 34, dat aan de vena portae-zijde met de ingangsaansluiting 31 van de oxygenator 13 is verbonden. Aan de 20 arteria hepatica-zijde kan het persmondstuk 34 van de pompkop 6b , afhankelijk van het feit of een tweede oxygenator 14 wordt toegepast, direct met de bijbehorende canule 11 zijn verbonden of met de ingangsaansluiting 31 van de oxygenator 14.

Fig. 7 toont nog schematisch in perspectief met uiteengenomen 25 delen een draagbare preservatie-inrichting volgens de uitvinding. Ook in fig. 7 is slechts één oxygenator 13 getoond doch, zoals reeds opgemerkt, kunnen twee oxygenators worden toegepast. In fig. 7 zijn ook de openingen 38,39 in het deksel 3 te zien, die het mogelijk maken de pompmotoren 5a,6a op de pompkoppen 5b,6b te bevestigen. Voorts zijn nog opneemholtes 39,40 30 te zien voor de modules 7 en 9.

Opgemerkt wordt, dat na het voorgaande diverse varianten voor de deskundige voor de hand liggen. Zoals reeds eerder opgemerkt, is een draagbare preservatie-inrichting volgens de uitvinding ook geschikt voor het transporteren en perfunderen van andere organen dan een lever. In dat
5 geval dient het aantal canules, pompen en oxygenatoren aangepast te worden.

Voorts kan de connector ook een andere doorsnedevorm dan de getoonde cirkelvorm hebben, bijvoorbeeld een ovale vorm. Ook zal in een praktische uitvoering de inrichting zijn voorzien van één of meer
10 handgrepen, draagbeugels, loopwieljes en dergelijke, die in de tekeningen niet zijn getoond.

De koelbox kan voor het verkrijgen van de gewenste koeling gevuld worden met ijs en/of passieve koelementen en/of zijn voorzien van een op elektriciteit of gas werkende koelinrichting. Voorts wordt opgemerkt, dat
15 een aantal van de volgens de voorgaande beschrijving in of aan het deksel gemonteerde onderdelen desgewenst ook in één of meer vaste wanden, of in een losneembaar deel van een vaste wand gemonteerd zou kunnen worden. Tenslotte wordt opgemerkt, dat de koelbox ook zonder koeling gebruikt kan worden als stoof voor het bijvoorbeeld bij 37° bewaren van een orgaan.

CONCLUSIES

1. Draagbare preservatie-inrichting van het cold storage type voor een donororgaan, omvattend een koelbox voorzien van een orgaankamer voor het opnemen van een donororgaan in preservativeloeistof en een deksel, met het kenmerk, dat het deksel aan de in bedrijf naar de orgaankamer gekeerde zijde is voorzien van een losneembaar aan het deksel bevestigde connector, welke connector is voorzien van doorvoeropeningen voor één of meer met het donororgaan verbonden aansluitstukken en één of meer met tenminste één perfusiepomp verbonden leidingen, waarbij de tenminste ene perfusiepomp een althans deels in het deksel gemonteerde miniautuurpomp is en waarbij de inrichting voorts tenminste één oxygenator, een zuurstofhouder, één of meer elektronische modules alsmede een voedingsmodule omvat.
2. Draagbare preservatie-inrichting volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat de connector de vorm heeft van een aan één zijde open houder, en is voorzien van bevestigingsorganen, die kunnen samenwerken met aan het deksel voorziene bevestigingsorganen voor het zodanig losneembaar aan het deksel bevestigen van de connector, dat de open zijde naar het deksel is gekeerd, terwijl de doorvoeropeningen zich in een voor het overige gesloten, naar de orgaankamer gekeerde, wand bevinden.
3. Draagbare preservatie-inrichting volgens conclusie 1 of 2, met het kenmerk, dat de tenminste ene oxygenator, althans het met preservativeloeistof in aanraking komende deel van de tenminste ene perfusiepomp en de bijbehorende vloeistofleidingen in de connector zijn gemonteerd, zodat de connector samen met de genoemde onderdelen een éénmalig bruikbaar vervangingsdeel vormt.
4. Draagbare preservatie-inrichting volgens één der voorgaande conclusies, met het kenmerk, dat de tenminste ene perfusiepomp een pomp

met een losneembare aandrijfmotor is, welke aandrijfmotor zich in
gemonteerde toestand aan de van de connector afgekeerde zijde van het
deksel bevindt en via een opening in het deksel losneembaar met het
resterende gedeelte van de pomp verbonden is, welk resterende gedeelte van
5 de pomp in de connector is gemonteerd.

5. Draagbare preservatie-inrichting volgens één der voorgaande
conclusies, met het kenmerk, dat het deksel is voorzien van tenminste één of
meer elektronische modules en/of een zuurstofhouder.

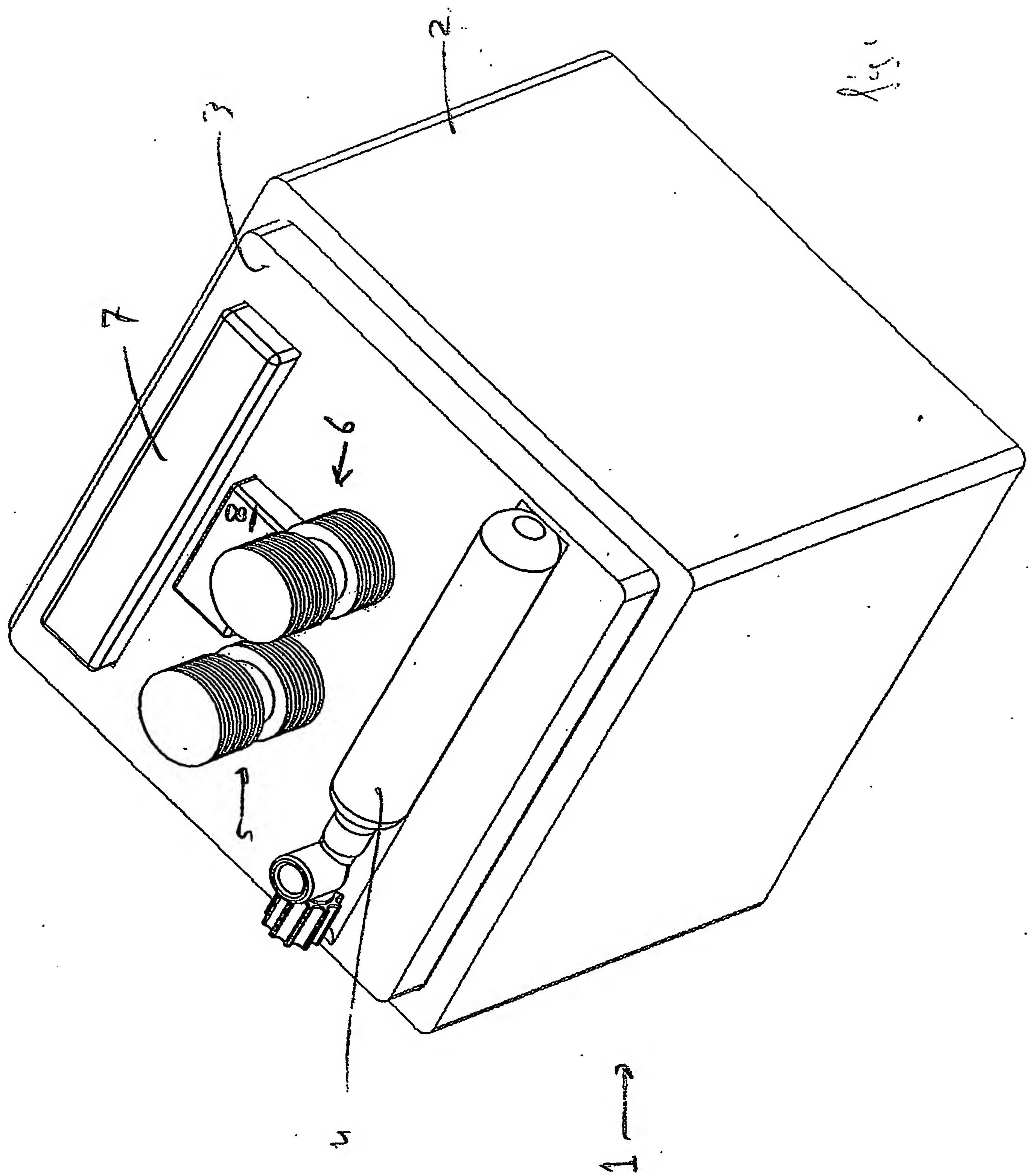
6. Draagbare preservatie-inrichting volgens één der voorgaande
10 conclusies, met het kenmerk, dat de elektronische modules een
minicomputer voor het regelen van de pompwerking van de tenminste ene
pomp en het weergeven van relevante gegevens omvat..

7. Draagbare preservatie-inrichting volgens één der voorgaande
conclusies, gekenmerkt door een op het deksel te plaatsen afdekkap, die
15 althans deels een venster vormt voor een weergeefscherf.

8. Draagbare preservatie-inrichting volgens één der voorgaande
conclusies, met het kenmerk, dat de connector aan de buitenzijde nabij de
naar de orgaankamer gekeerde wand is voorzien van een aantal
omtreksgroeven en/of -ribben voor het bevestigen van een orgaanzak.

20 9. Draagbare preservatie-inrichting volgens één der voorgaande
conclusies, met het kenmerk, dat de koelbox is voorzien van één of meer
handgrepen en/of draagbeugels.

1024022



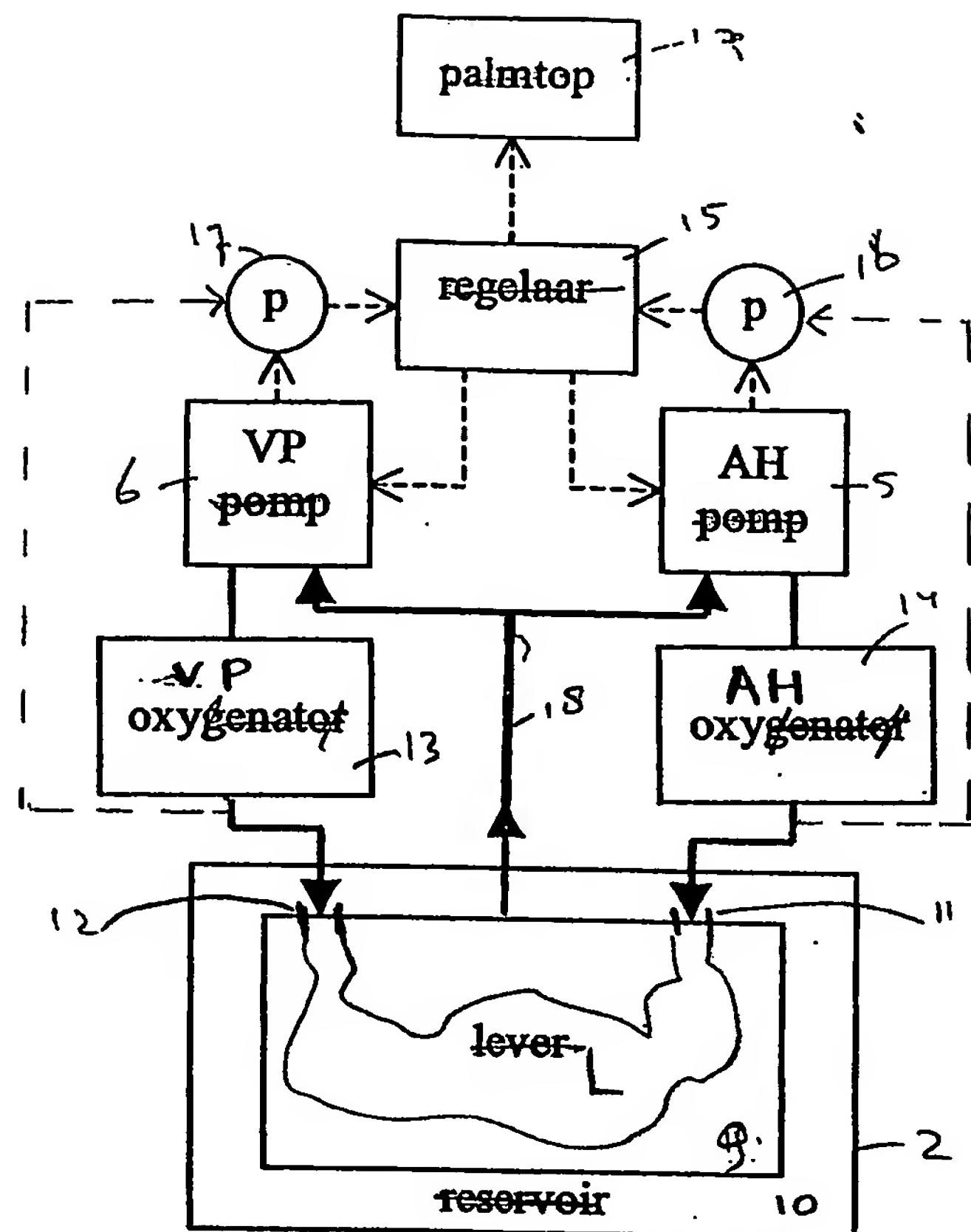


fig 2

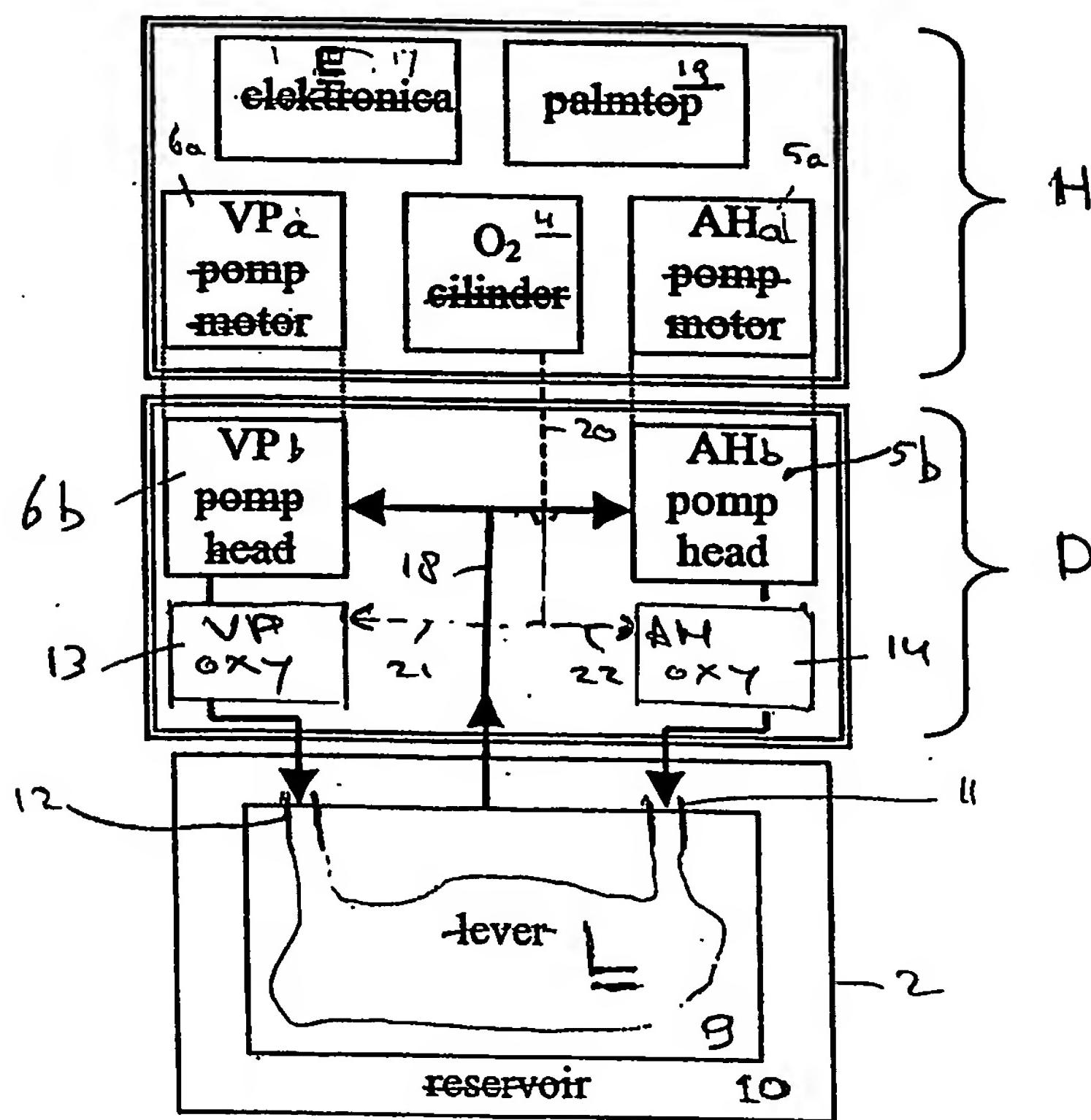


fig 3

Figur

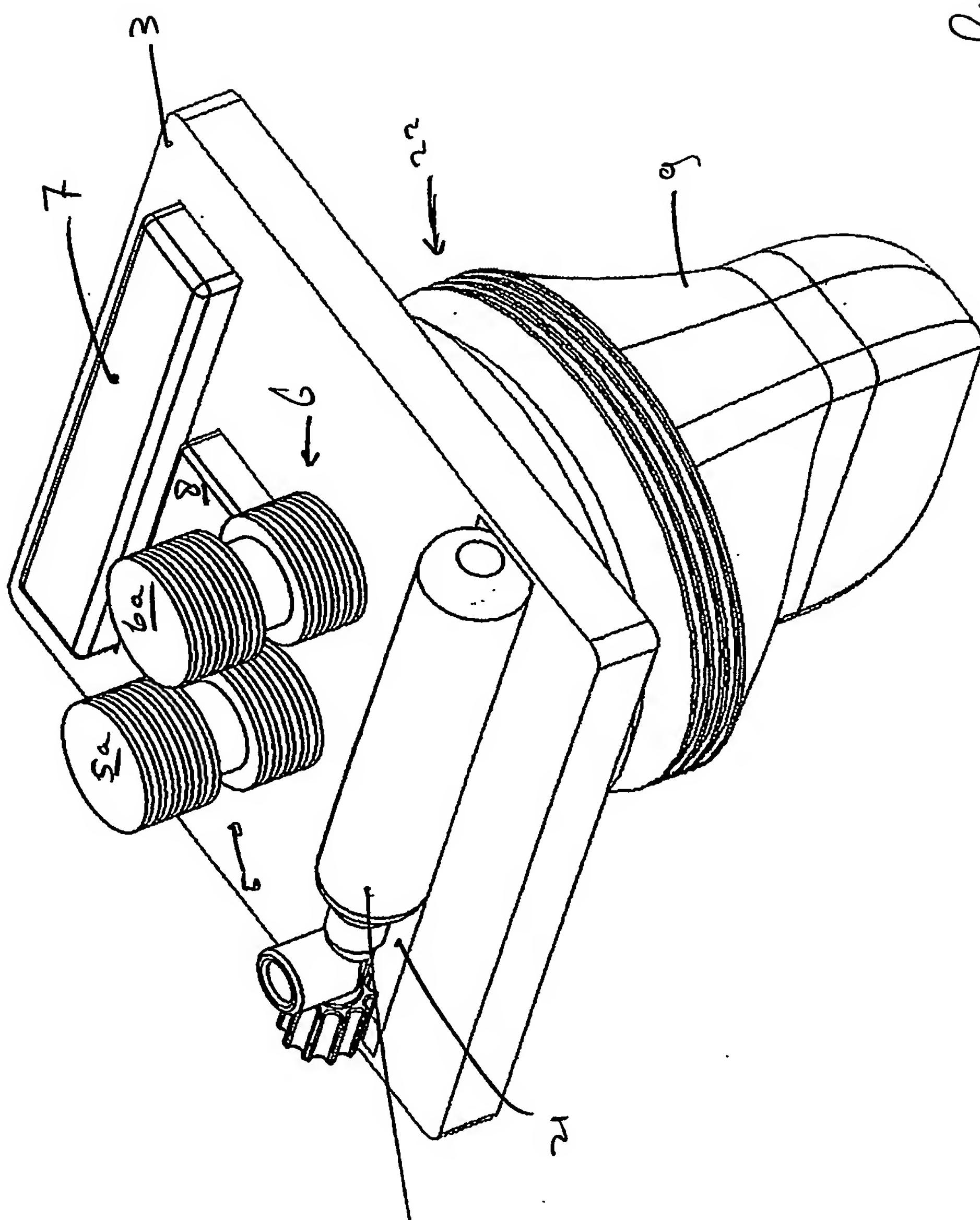


Fig 5

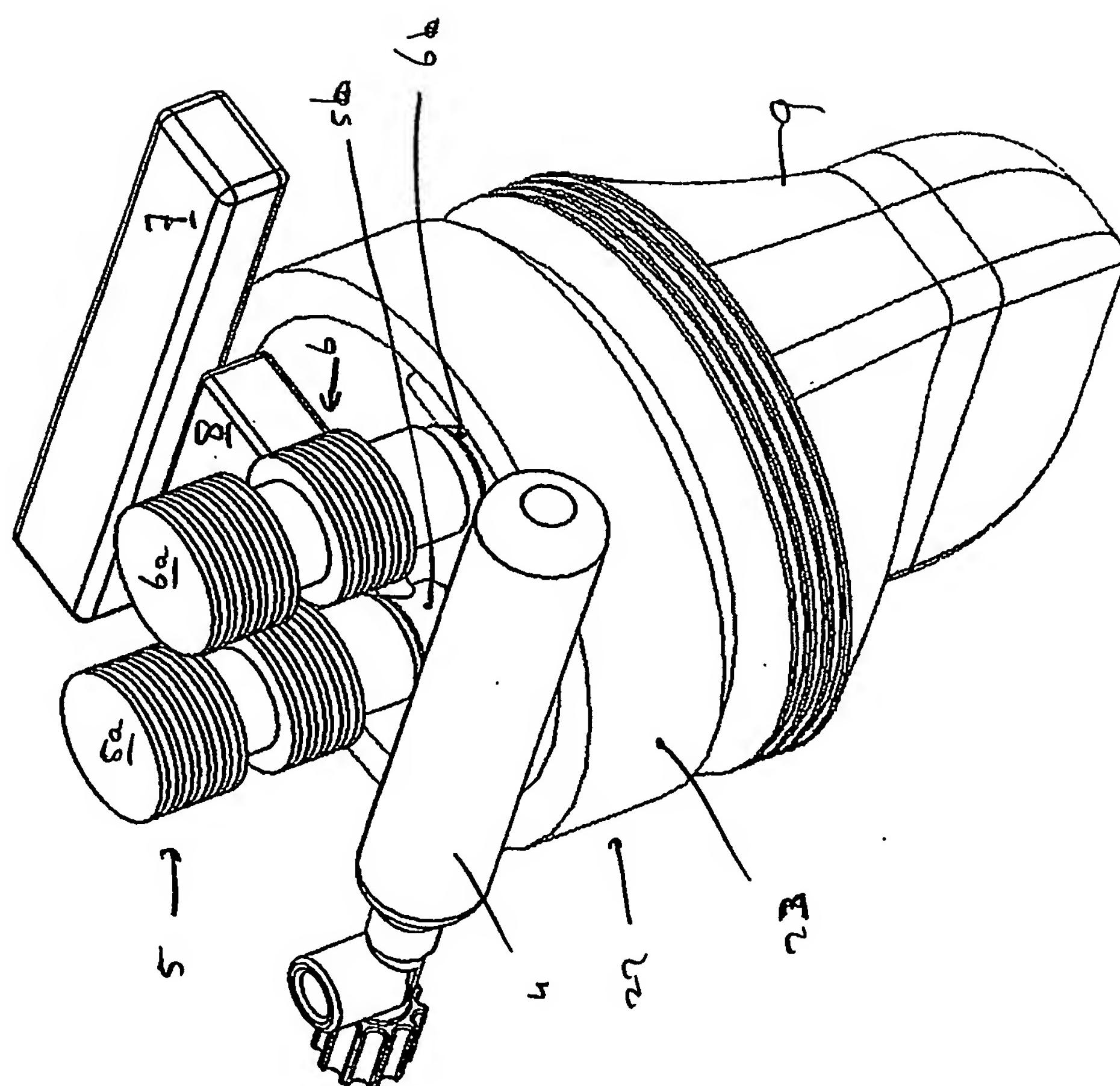
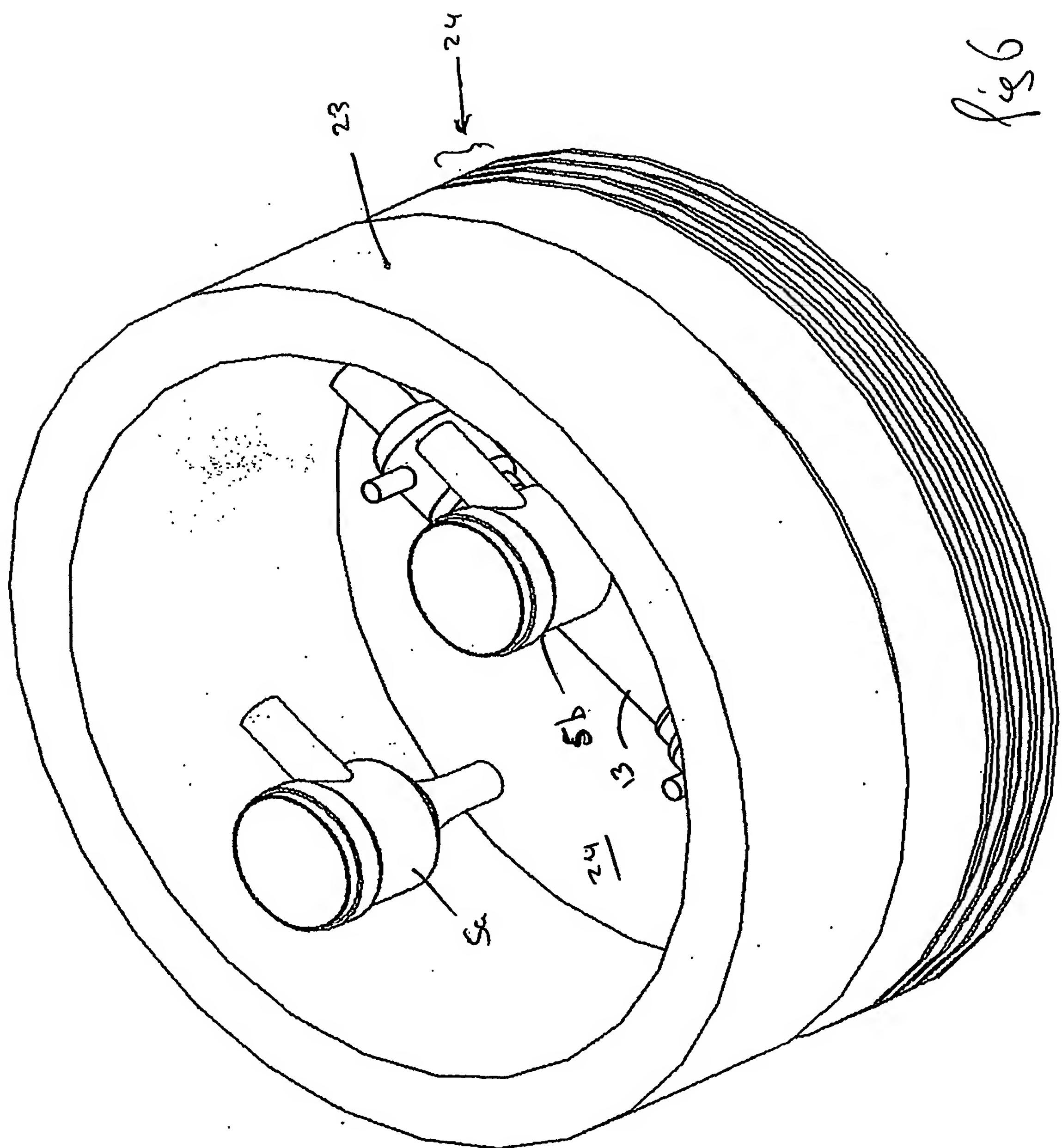


Fig 6



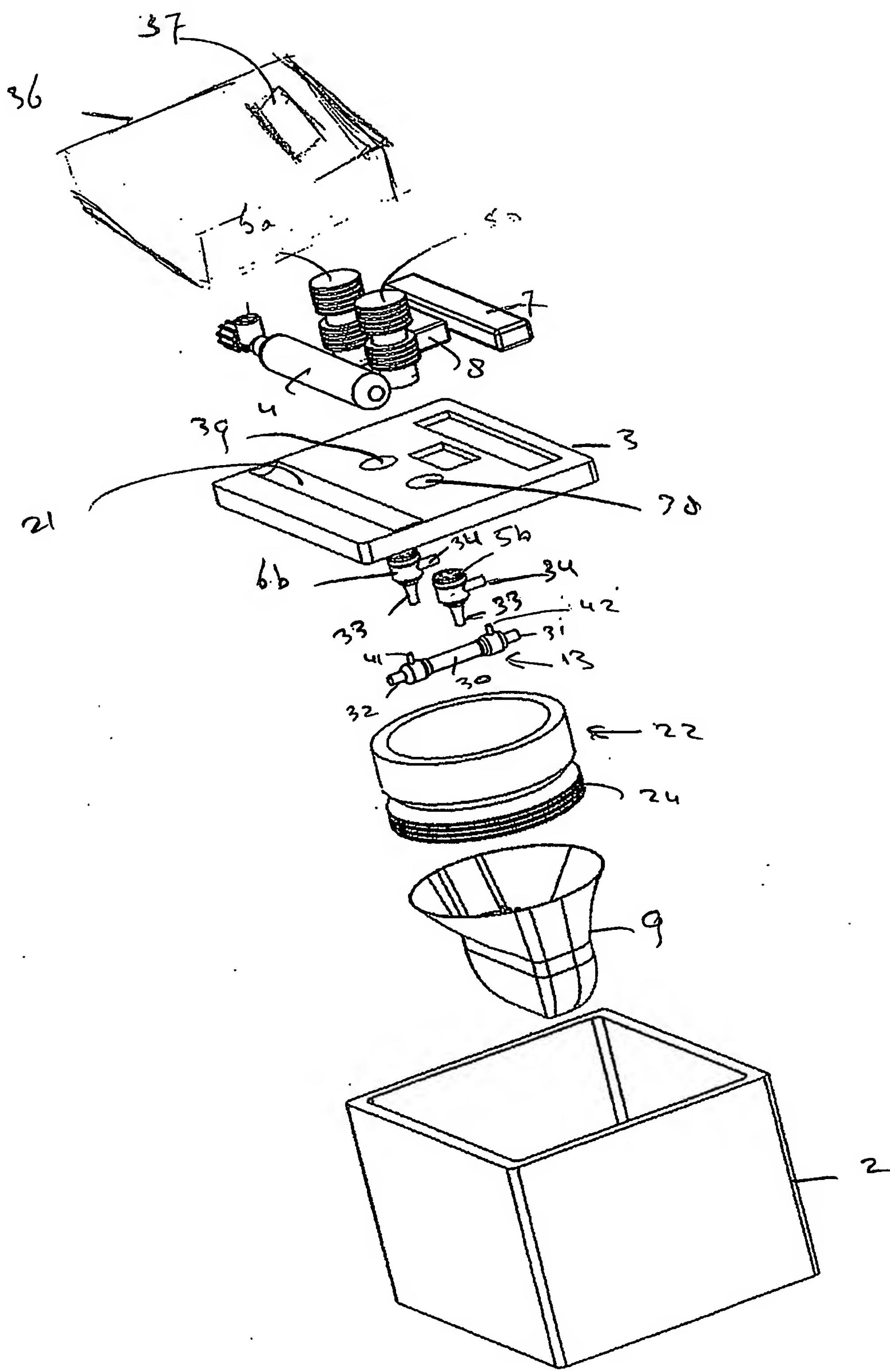


Fig 7